

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 septembre 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/089747 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/403, C07D 209/52, 403/12, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000382

(22) Date de dépôt international :
18 février 2005 (18.02.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0401690 20 février 2004 (20.02.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASARA, Patrick** [FR/FR]; 740, chemin Pré Seigneur, F-78670 Vilennes sur Seine (FR). **CHOLLET, Anne-Marie** [FR/FR]; 15, avenue Charles de Gaulle, F-78230 Le Pecq (FR). **DHAINAUT, Alain** [FR/FR]; 7, rue des Guipières, F-78400 Chatou (FR). **BERT, Lionel** [FR/FR]; 8, boulevard de Ménilmontant, F-75020 Paris (FR). **LESTAGE, Pierre** [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). **LOCKHART, Brian** [IE/FR]; 1, résidence La Trouée, F-78810 Feucherolles (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

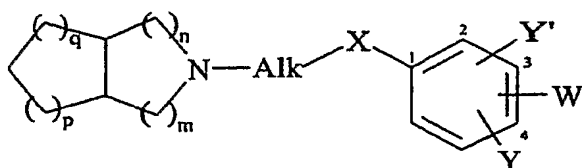
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL AZABICYCLIC DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES AZABICYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having general formula (I), the enantiomers and diastereoisomers thereof, as well as their addition salts with one or more acids or one or more pharmaceutically-acceptable bases. The inventive compounds are of particular interest for their interaction with central histaminergic systems.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les composés de formule (I) : leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables. Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants pour leur interaction avec les systèmes histaminergiques centraux.



WO 2005/089747 A1

- 1 -

**NOUVEAUX DERIVES AZABICYCLIQUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés azabicycliques, leur procédé de
5 préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue
pharmacologique pour leur interaction avec les systèmes histaminergiques centraux in
vivo, trouvant leur application dans le traitement des neuropathologies associées au
vieillessement cérébral, des troubles de l'humeur, du comportement alimentaire et du
10 rythme veille-sommeil, ainsi que du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.

Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie à la naissance a
entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à
l'âge et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du
vieillessement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des
15 fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence.

Au niveau du système nerveux central, de récentes études neuropharmacologiques ont
montré que l'histamine *via* les systèmes histaminergiques centraux jouait un rôle de
neurotransmetteur ou neuromodulateur en situations physiologiques ou physio-
pathologiques (Pell et Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz et al.,
20 *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). Ainsi, il a été montré que l'histamine intervenait dans divers
processus physiologiques et comportementaux tels que la thermorégulation, la régulation
neuro-endocrinienne, le rythme circadien, les états cataleptiques, la motricité, l'agressivité,
le comportement alimentaire, l'apprentissage et la mémorisation, ainsi que la plasticité
synaptique (Hass et al., *Histaminergic neurones : morphology and function*, Boca Raton,
25 FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208 ; Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-
672).

Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux endogènes

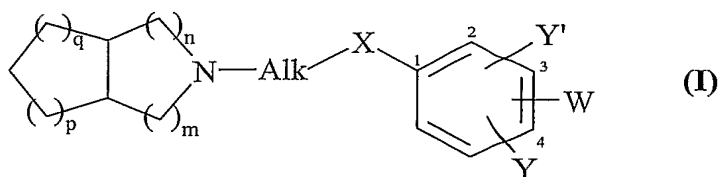
- 2 -

extra-synaptiques d'histamine permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire, de réguler la prise alimentaire, et de s'opposer à des crises convulsives (Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113). En conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des composés capables d'augmenter le turn-over ou la libération d'histamine au niveau central sont le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales ou sous-corticales d'origine vasculaires ou autres, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels. Par ailleurs, des travaux ont montré qu'une injection d'histamine au niveau des noyaux centraux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la satiété atténue l'alimentation chez le rat. De plus, un hypofonctionnement de la transmission histaminergique a été mis en évidence chez des rats génétiquement obèses (Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186). En conséquence, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité sont également des indications thérapeutiques potentielles pour les composés de la présente invention.

Quelques documents décrivent des composés comportant un motif octahydrocyclopenta-[b]pyrrole ou octahydrocyclopenta[c]pyrrole [US 2,962,496 ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 10, 1009-1010 ; *Tetrahedron*, 1991, 47(28), 5161-5172 ; *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29 (28), 3481-3482 ; *J. Med. Chem.*, 1973, 16(4), 394-397]. Certains de ces composés sont connus pour leur utilité dans le traitement de maladies cardiovasculaires notamment de l'hypertension ou comme anesthésiant local, d'autres ont été étudiés du point de vue mécanistique sur des réactions chimiques de type cycloaddition ou cyclisation intramoléculaire catalysée. En revanche, aucun document ne décrit ou ne suggère pour ces composés une activité in vivo en tant qu'activateurs des systèmes histaminergiques centraux, propriété originale des composés revendiqués par la Demanderesse.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :

- 3 -



dans laquelle :

- **m** et **n**, identiques ou différents, représentent un entier compris inclusivement entre 0 et 2 avec la somme des deux entiers comprise inclusivement entre 2 et 3,

- 5
- **p** et **q**, identiques ou différents, représentent un entier compris inclusivement entre 0 et 2,

- **Alk** représente une chaîne alkylène, alkénylène ou alkynylène,

- 10
- **Y** et **Y'**, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, mercapto, hydroxy, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyl (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyl, carboxy, sulfo ou cyano,

- 15
- **X** représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(R)-$, avec R représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- **W** représente un groupement choisi parmi cyano (lorsque X représente un atome d'oxygène ou un groupement $-N(R)-$), $-N(R_1)-Z_1-R_2$ et $-Z_2-NR_1R_2$,

avec :

- 20
- Z_1 représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(NR_4)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$, $*-C(S)-O-$, $-S(O)_r-$, avec $r = 1$ ou 2 , et $*$ correspondant au point d'attachement à $N(R_1)$,
 - Z_2 représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-S(O)_r-$, liaison,
 - R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un

- 4 -

groupement alkyle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, alkoxy, cycloalkyle éventuellement substitué, un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,

- 5 - ou alors R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble avec le ou les atomes qui les portent, un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables,

10 étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkényle désigne un groupement linéaire ou ramifié contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,

15 - le terme alkynyle désigne un groupement linéaire ou ramifié contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,

- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

20 - le terme aryloxy éventuellement substitué désigne un groupement aryle-oxy dont le groupement aryle est éventuellement substitué,

- le terme acyle désigne un groupement R_aC(O)- où R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

25 - le terme perhalogénoalkyle désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,

30 - le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

 - le terme alkénylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,

 - le terme alkynylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 triples liaisons,

- 5 -

- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphthyle, indanyle, indényle, dihydronaphthyle ou tétrahydronaphthyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant de 5 à 11 chaînons et de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 11 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé par 1 ou 2 insaturations, contenant de 4 à 11 chaînons et possédant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- l'expression "éventuellement substitué" affectée aux termes cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, signifie soit i) que ces groupements peuvent être substitués par 1 à 3 substituants, identiques ou différents, choisis parmi alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, halogène, hydroxy, mercapto, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyle, carboxy, sulfo et cyano, soit ii) que ces groupements peuvent être substitués par un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou benzyle ; étant entendu que les groupements aryle ou hétéroaryle peuvent être en plus substitués par un ou deux groupements oxo sur la partie non aromatique des groupes ayant une partie aromatique et une partie non aromatique, et les groupements cycloalkyle ou hétérocycloalkyle peuvent être substitués également par un ou deux groupements oxo,
- l'expression « éventuellement substitué » affectée au terme alkyle, alkényle, ou alkynyle, signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkoxy, halogène, hydroxy, mercapto, nitro, amino, acyle, aminocarbonyle, acylamino, alkoxycarbonyle, carboxy, sulfo, cyano, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, et aryloxy éventuellement substitué.

- 6 -

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, oxalique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

Les groupements préférés aryle sont le groupement phényle.

Avantageusement, les composés de l'invention sont ceux pour lesquels dans la formule (I) q est égal à 1.

- 10 Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels n représente 1.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels m est égal à 1.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels m est égal à 2.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels p est égal à 1.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels p est égal à 2.

- 15 Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre (plus avantageusement d'oxygène).

Un autre aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-N(R)-$ (plus avantageusement NH).

- 20 Un aspect préféré est celui pour lequel les composés de l'invention de formule (I) comportent un groupement Y et Y' représentent chacun un atome d'hydrogène.

Un autre aspect préféré de l'invention est celui pour lequel les composés de l'invention de formule (I) comportent un groupement Y représentant un atome d'hydrogène et Y' représentant un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, mercapto, hydroxy, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyl (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxy-carbonyl, carboxy, sulfo ou cyano. Plus préférentiellement Y' représentant un atome d'halogène.

- 10 Parmi les composés particulièrement avantageux se trouvent les composés de l'invention pour lesquels Alk représente une chaîne alkylène (plus particulièrement propylène).

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W est positionné sur le groupement phényle en position 4.

- 15 Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement cyano.

De manière avantageuse les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels W représente un groupement $-N(R_1)-Z_1-R_2$.

D'une autre manière avantageuse les composés de formule (I) sont ceux comportant W qui représente un groupement $-Z_2-NR_1R_2$.

- 20 Les groupements préférés Z_2 sont choisis parmi $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$ et $-S(O)_r-$. Plus préférentiellement Z_2 représente un groupement $-C(O)-$.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels Z_2 représente une liaison.

- 8 -

Les groupements préférés Z_1 sont choisis parmi $-C(O)-$, $-C(S)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$ et $-S(O)_2-$. Préférentiellement $-C(O)-$ et $*-C(O)-N(R_3)-$ (plus préférentiellement $-C(O)-$).

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène ;
- un groupement alkoxy ;
- un groupement cycloalkyle (préférentiellement cyclopropyle, cyclobutyle, ou cyclohexyle) ;
- un groupement phényle éventuellement substitué (préférentiellement par un ou deux substituants choisis parmi nitro, halogène, trihalogénoalkyle, alkyle et alkoxy) ;
- un groupement naphtyle ;
- un groupement hétéroaryle (préférentiellement choisi parmi thiényle, furyle, pyridyle, benzofuryle et méthylènedioxyphényle) ;
- un groupement alkyle ;
- ou un groupement alkyle substitué :
 - soit par un groupement phényle éventuellement substitué (préférentiellement par un ou deux substituants choisis parmi halogène, trihalogénoalkyle, alkyle et alkoxy),
 - soit par un groupement cycloalkyle (préférentiellement cyclopropyle),
 - soit par un groupement hétérocycloalkyle (préférentiellement morpholinyle, piperazinyle, piperidinyle),
 - soit par un groupement hétéroaryle (préférentiellement thiényle, furyle, pyridyle, imidazolyle),
 - soit par un ou deux groupements alkoxy (préférentiellement méthoxy), ou
 - soit par un groupement phényloxy.

Un autre aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement choisi parmi $-N(R_1)-C(O)-NR_2R_3$; $-N(R_1)-C(S)-NR_2R_3$; $-C(O)-NR_1R_2$ et $-C(S)-NR_1R_2$; où R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment

ensemble avec le ou les atomes qui les portent un groupement hétérocycloalkyle ou un groupement pipéridinopipéridinyle.

Les groupements hétérocycloalkyle préférés sont soit monocycliques saturés à 6 ou 7 chaînons contenant éventuellement en plus de l'atome d'azote un autre hétéroatome choisi
5 parmi l'azote, l'oxygène et le soufre ; soit bicycliques saturés à 6 à 10 chaînons contenant éventuellement en plus de l'atome d'azote un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre.

Un autre aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement $-Z_2-NR_1R_2$ où Z_2 représente une
10 liaison ; R_1 , R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement hétéroaryle (préférentiellement imidazolyle ou triazolyle) ou alors R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle et R_2 un groupement aryale ou hétéroaryle (préférentiellement hétéroaryle, plus préférentiellement un groupement choisi parmi quinazolyle, isoquinolyle, quinolyle, et purinyle).

De manière avantageuse les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels W représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement choisi parmi pipérazinyle éventuellement substitué par un groupement alkyle ou benzyle ; pipéridinyle éventuellement substitué par un groupement
15 alkyle ou benzyle ; azépanyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; octahydrocyclopentapyrrolyle ; dihydroquinolinyle ; et tétrahydroquinolinyle.
20

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène.

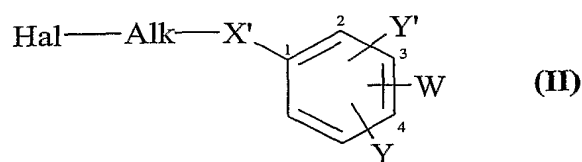
Un autre aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement $-N(R_1)-C(O)-R_2$ où R_1 , R_2
25 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement le 4-(3-

- 10 -

hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzonitrile, le 4-[(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide, le 4-[3-(hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-méthylbenzamide, le 4-[3-(hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N,N*-diméthylbenzamide et le *N*-[4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)phényl]acétamide.

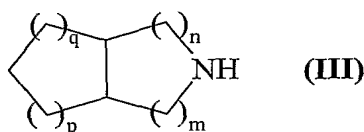
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle :

Alk est tel que défini dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène, X' représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-\text{N}(\text{p})-$, où (p) représente un atome d'hydrogène, un groupement de protection classique de l'atome d'azote ou un groupement alkyle, W, Y et Y' sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) qui après déprotection éventuelle, se condense en milieu basique avec un bicyclic de formule (III) :

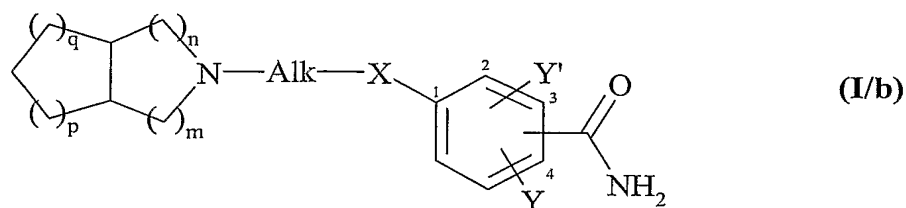


dans laquelle :

n, m, p et q sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

- composé de formule (I) qui, lorsque W représente un groupement cyano, réagit éventuellement avec la soude ou la potasse, pour conduire au composé de formule (I/b) :

- 11 -



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel Alk, n, m, p, q, X, Y et Y' sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I),

- 5 - qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables,
- 10 étant entendu :
- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyle, thiocarbonyle, amino, alkylamino du réactif de départ (II) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- 15 - que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, transdermique, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

- 25 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou

parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

PREPARATION 1 : *N*-(4-Chlorobutyl)-*N*-(4-cyanophényl)acétamide

9 g (54,1 mmol) de *N*-(4-cyanophényl)acétamide sont mis en solution dans 100 ml de THF. Le mélange est refroidi à 0°C avant l'addition goutte à goutte de 51 ml d'une solution 1,6 N dans l'hexane de *n*BuLi (1,5 éq). La solution est laissée remonter à température ambiante pendant 1 heure puis refroidie à 0°C avant l'ajout goutte à goutte de 9,9 ml de 1-chloro-4-iodobutane (81 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h puis hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml) et extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Une purification par chromatographie sur silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 1/1) conduit à une huile jaune contenant le produit attendu.

PREPARATION 2 : *N*-(3-Chloropropyl)-*N*-(4-cyanophényl)acétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant le 1-chloro-4-iodobutane par le 1-chloro-3-iodopropane.

PREPARATION 3 : *N*-(2-Chloroéthyl)-*N*-(4-cyanophényl)acétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant le 1-chloro-4-iodobutane par le 1-chloro-2-iodoéthane.

EXEMPLE 1 : Oxalate du 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)-benzonitrile

Stade 1 : 4-(3-Chloropropoxy)benzonitrile

Un mélange de 0,47 g (0,004 mole) de 4-hydroxybenzonitrile, 0,63 g (0,004 mole) de 1-bromo-3-chloropropane et 1,95 g (0,006 mole) de carbonate de césium dans 10 ml d'acétonitrile est chauffé au reflux pendant 5 heures.

Stade 2 : Oxalate du 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)-benzonitrile

Dans le milieu réactionnel du stade 1 à température ambiante sont ajoutés 0,44 g (0,004 mole) d'octahydrocyclopenta[c]pyrrole* et 0,30 g (0,002 mole) d'iodure de sodium et le chauffage au reflux est repris pendant 16 heures. Le précipité est filtré, rincé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane. Cette solution est extraite avec de la soude, puis de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le résidu est purifié par technique de chromatographie préparative sur phase Lichroprep RP-18. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol sous forme d'oxalate.

*L'octahydrocyclopenta[c]pyrrole a été synthétisée selon la méthode de Roussi et Zang (*Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 3481).

ESI⁺ : [M+H]⁺ 271,1810 (théorie : 271,1810)

EXEMPLE 2 : Oxalate du 4-(2-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yléthoxy)-benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 1-bromo-3-chloropropane, par le 1-bromo-2-chloroéthane.

Microanalyses élémentaires :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>
<i>Calculé :</i>	62,42	6,40	8,09
<i>Trouvé :</i>	62,09	6,38	8,09

5 **EXEMPLE 3 : Oxalate du 4-(4-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylbutoxy)-benzonitrile**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 1-bromo-3-chloropropane, par le 1-bromo-4-chlorobutane.

Microanalyses élémentaires :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>
<i>Calculé :</i>	63,28	6,89	7,31
<i>Trouvé :</i>	63,14	6,78	6,91

10 **EXEMPLE 4 : Oxalate du *N*-[4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-phényl]acétamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide.

RMN¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 1,40-1,80 (m,6*H*) ; 2,00 (s,3*H*) ; 2,10 (quint,2*H*) ;
2,80 (m,4*H*) ; 3,25 (t,2*H*) ; 3,60 (m,2*H*) ; 4,00 (t,2*H*) ;
6,90 (d,2*H*) ; 7,50 (d,2*H*) ; 9,80 (s,1*H*).

20 **EXEMPLE 5 : Oxalate du *N*-[3-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-phényl]acétamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(3-hydroxyphényl)acétamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	61,21	7,19	7,14
Trouvé :	61,06	7,28	7,06

5 **EXEMPLE 6 : *N*-Ethyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-éthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	72,12	8,92	8,85
Trouvé :	72,52	9,10	8,80

EXEMPLE 7 : Oxalate du *N*-cyclopentyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-cyclopentyl-4-hydroxybenzamide.

EXEMPLE 8 : Oxalate du *N*-cyclopentyl-*N*-éthyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide

20 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-cyclopentyl-*N*-éthyl-4-hydroxybenzamide.

EXEMPLE 9 : Oxalate du *N,N*-diéthyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N,N*-diéthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,57	7,89	6,45
Trouvé :	63,37	7,93	6,34

5 **EXEMPLE 10 : Oxalate du *N,N*-dicyclopropyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N,N*-dicyclopropyl-4-hydroxybenzamide.

10 **EXEMPLE 11 : Oxalate du 2-{3-[4-(1-azépanylcarbonyl)phénoxy]propyl}octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1-azépanylcarbonyl)phénol.

EXEMPLE 12 : Oxalate du 2-{3-[4-(thiomorpholinocarbonyl)phénoxy]propyl}-octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(thiomorpholinocarbonyl)phénol.

EXEMPLE 13 : Oxalate du 2-{3-[4-(morpholinocarbonyl)phénoxy]propyl}-octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole

20 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(morpholinocarbonyl)phénol.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	61,59	7,19	6,25
Trouvé :	61,50	7,21	6,30

EXEMPLE 14 : Oxalate du 2-{3-[4-(1-pipérazinylcarbonyl)phénoxy]propyl}-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1-pipérazinylcarbonyl)phénol.

5 **EXEMPLE 15 : Oxalate de la 2-[4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)benzoyl]isoindoline**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-ylcarbonyl)phénol.

10 **EXEMPLE 16 : Oxalate de la 5-bromo-2-[4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)benzoyl]isoindoline**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-[(5-bromo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)carbonyl]phénol.

EXEMPLE 17 : Oxalate du 2-{3-[4-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylcarbonyl)phénoxy]propyl}octahydrocyclopenta[c]pyrrole

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylcarbonyl)phénol.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	62,65	7,21	5,41
20 Trouvé :	63,14	7,30	5,47

EXEMPLE 18 : Oxalate du 4-[(4-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylbutyl)-amino]benzonitrile

- 18 -

Stade 1 : *N*-(4-Cyanophényl)-*N*-(4-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)-acétamide

2 g (8 mmol) du dérivé chloré synthétisé dans la Préparation 1 sont mis en solution dans 65 ml d'éthanol avec 1,5 g d'octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole (2 équ) et 12 mg de NaI (0,01 équ). Le mélange est chauffé 18 heures à reflux avant d'être évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle puis lavé par de la soude normale. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par colonne chromatographique sur silice (éluant : dichlorométhane-éthanol : 9/1) pour fournir 1,4 g du produit attendu.

Stade 2 : Oxalate du 4-[(4-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)amino]benzonitrile

A une solution du composé préparé au stade précédent (423 mg) dans 2,6 ml d'éthanol sont ajoutés 133 mg (1,5 équ) d'éthanolate de sodium. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures puis concentré sous vide. Le résidu est repris par du dichlorométhane, lavé par de l'eau, puis séché sur sulfate de magnésium avant évaporation du solvant. Une purification par colonne chromatographique (éluant : dichlorométhane/éthanol/ammoniaque : 10/0,5/0,25) permet d'obtenir 330 mg de produit. 260 mg de ce composé sont mis en solution dans de l'éthanol puis l'ajout de 2,5 équivalent d'acide oxalique en solution dans l'éthanol conduit à la précipitation du sel.

ESI⁺ : $[M+H]^+$ 284,2085 (théorie : 284,2127)

EXEMPLE 19 : Oxalate du 4-[(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropyl)-amino]benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 18 en remplaçant le réactif de la Préparation 1 par celui de la Préparation 2.

- 19 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,49	7,01	11,69
Trouvé :	63,22	7,04	11,47

5 **EXEMPLE 20 : Oxalate du 4-[(2-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yléthyl)-amino]benzonitrile**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 18 en remplaçant le réactif de la Préparation 1 par celui de la Préparation 3.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	60,81	6,49	11,56
Trouvé :	60,60	6,00	11,30

10 **EXEMPLE 21 : Oxalate du 4-[(4-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)-amino]benzamide**

15 436 mg du composé de l'exemple 18 sont mis en solution dans 4 ml d'éthanol. 86 mg de potasse (1 éq) sont dissous dans 1,5 ml d'eau avant d'être ajoutés à la solution alcoolique. Le milieu est porté à reflux pendant 1,5 heure puis évaporé à sec. Le résidu est repris par du dichlorométhane. Cette solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le produit est cristallisé sous forme d'oxalate.

20 ESI⁺ : [M+H]⁺ 302,2212 (théorie : 302,2232)

EXEMPLE 22 : Oxalate du 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en partant du composé de l'Exemple 1.

- 20 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	60,30	6,93	7,40
Trouvé :	60,21	6,65	7,31

5 **EXEMPLE 23 : Oxalate du 4-[(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)-amino]benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en partant du composé de l'Exemple 19.

10 **EXEMPLE 24 : Oxalate du 4-[(2-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yléthyl)-amino]benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en partant du composé de l'Exemple 20.

EXEMPLE 25 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-méthylpropanamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2-méthylpropanoyl.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	61,20	7,66	6,45
20 Trouvé :	61,32	7,47	6,24

EXEMPLE 26 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2,2-diméthylpropanamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2,2-diméthylpropanoyl.

- 21 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	73,22	9,36	8,13
Trouvé :	73,69	9,33	8,20

5 **EXEMPLE 27 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-phényl}cyclopropanecarboxamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de cyclopropanecarbonyl.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	73,14	8,59	8,53
Trouvé :	72,04	8,67	8,31

10 **EXEMPLE 28 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-phényl}cyclobutanecarboxamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de cyclobutanecarbonyl.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	73,65	8,83	8,18
Trouvé :	73,24	8,68	8,12

20 **EXEMPLE 29 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-phényl}cyclohexanecarboxamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de cyclohexanecarbonyl.

- 22 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	74,56	9,25	7,56
Trouvé :	74,20	9,38	7,40

5 **EXEMPLE 30 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]phényl}-4-nitrobenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 4-nitrobenzoyl.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	67,46	6,65	10,26
Trouvé :	68,18	6,60	10,31

EXEMPLE 31 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]phényl}-4-fluorobenzamide

15 Stade 1 : 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]aniline

Le composé du titre est obtenu par hydrolyse acide de 1,5 g du composé de l'exemple 4 en le portant à reflux dans de l'acide chlorhydrique 6N. Le mélange est ensuite concentré et alcalinisé dans 20 ml d'eau et 10 ml de soude 1N puis extrait au dichlorométhane. Un solide blanc est obtenu par concentration de la phase organique (1,08 g).

20 Stade 2 : N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]phényl}-4-fluorobenzamide

0,24 g (1mM) du composé synthétisé au stade précédent est dissout dans 2,5 ml de tétrahydrofurane anhydre puis refroidi dans un bain de glace. Sont ajoutées goutte à goutte successivement 0,21 ml (1,5 mM) de triéthylamine et 0,26 g (1 mM) de chlorure de 4-fluorobenzoyl. Le mélange est maintenu sous agitation dans un bain de glace, puis laissé à

25

- 23 -

température ambiante sous agitation 16 h. La solution est diluée avec de l'acétate d'éthyle et extraite à la soude (6N), lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le produit du titre peut être obtenu sous forme d'oxalate par recristallisation dans l'éthanol (voir stade 2 de l'exemple 18).

5 Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	72,23	7,12	7,32
Trouvé :	72,26	7,10	7,34

10 **EXEMPLE 32 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-fluorobenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2-fluorobenzoyl.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
15 Calculé :	72,23	7,12	7,32
Trouvé :	72,01	7,03	7,28

EXEMPLE 33 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2,4-difluorobenzamide

20 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2,4-difluorobenzoyl.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	68,98	6,54	7,00
Trouvé :	69,02	6,72	6,99

25 **EXEMPLE 34 : N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-4-trifluorométhylbenzamide**

- 24 -

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 4-trifluorométhylbenzoyl.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
5	Calculé :	66,65	6,29	6,48
	Trouvé :	66,64	6,39	6,51

EXEMPLE 35 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-trifluorométhylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2-trifluorométhylbenzoyl.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	66,65	6,29	6,48
	Trouvé :	66,36	6,34	6,36

EXEMPLE 36 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-4-méthoxybenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 4-méthoxybenzoyl.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
20	Calculé :	64,45	6,66	5,78
	Trouvé :	64,57	6,65	5,78

EXEMPLE 37 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-naphtamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2-naphtoyl.

- 25 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	78,23	7,29	6,76
Trouvé :	78,36	7,26	6,81

5 **EXEMPLE 38 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-1-naphtamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 1-naphtoyl.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	69,03	6,39	5,55
Trouvé :	68,57	6,33	5,68

EXEMPLE 39 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-furanecarboxamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2-furoyl.

Microanalyses élémentaires :

20

	C %	H %	N %
Calculé :	71,16	7,39	7,90
Trouvé :	70,90	7,44	7,87

EXEMPLE 40 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-thiophénecarboxamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 2-thénoyl.

- 26 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %	S %
Calculé :	68,08	7,07	7,56	8,65
Trouvé :	68,21	7,09	7,50	8,52

5 **EXEMPLE 41** : *N*-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-phényl}isonicotinamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de l'isonicotinoyl.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	72,30	7,45	11,50
Trouvé :	72,63	7,57	11,44

EXEMPLE 42 : *N*-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]phényl}-benzo[*b*]thiophène-3-carboxamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure du benzo[*b*]thiophène-3-carbonyl.

Microanalyses élémentaires :

20

	C %	H %	N %	S %
Calculé :	71,40	6,71	6,66	7,62
Trouvé :	71,00	6,89	6,57	7,41

EXEMPLE 43 : *N*-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]phényl}-2-phénylacétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de phénylacétyl.

- 27 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	76,16	7,99	7,40
Trouvé :	76,33	8,00	7,26

5 **EXEMPLE 44 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-(3,4-diméthoxyphényl)acétamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de (3,4-diméthoxyphényl)acétyle.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	63,62	6,86	5,30
Trouvé :	63,32	6,72	5,22

EXEMPLE 45 : N-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-(2-thiényl)acétamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de (2-thiényl)acétyle.

Microanalyses élémentaires :

20

	C %	H %	N %	S %
Calculé :	68,72	7,34	7,28	8,34
Trouvé :	68,57	7,45	7,20	8,92

EXEMPLE 46 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2,2-diphénylacétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de diphénylacétyle.

- 28 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	70,57	6,66	5,14
Trouvé :	70,15	6,72	5,18

5 **EXEMPLE 47 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-3-phénylpropanamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de 3-phénylpropanoyle.

Microanalyses élémentaires :

10		C %	H %	N %
	Calculé :	67,20	7,10	5,80
	Trouvé :	66,85	7,14	5,74

EXEMPLE 48 : Oxalate du N-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-2-méthoxyacétamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de méthoxyacétyle.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	56,96	6,98	6,09
20	Trouvé :	57,28	6,77	6,05

EXEMPLE 49 : N'-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]phényl}-N,N-diméthylurée

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de diméthylcarbamoyl.

- 29 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	68,85	8,82	12,68
Trouvé :	68,84	9,09	12,29

5 **EXEMPLE 50** : *N*-{4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]phényl}-morpholinocarboxamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 31 en remplaçant au stade 2 le chlorure de 4-fluorobenzoyl, par le chlorure de morpholinocarbonyl.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	67,53	8,37	11,25
Trouvé :	67,67	8,67	11,41

EXEMPLE 51 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-phénylbenzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-hydroxy-*N*-phénylbenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	75,79	7,74	7,69
20 Trouvé :	75,46	7,82	7,60

EXEMPLE 52 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(4-fluorophényl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(4-fluorophényl)-4-hydroxybenzamide.

- 30 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	72,23	7,12	7,32
Trouvé :	71,85	7,23	7,31

5 **EXEMPLE 53 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10	C %	H %	N %
Calculé :	70,57	6,91	6,86
Trouvé :	70,46	7,06	7,08

EXEMPLE 54 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-cyclohexylbenzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-cyclohexyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

20	C %	H %	N %
Calculé :	74,56	9,25	7,56
Trouvé :	74,11	9,30	7,36

EXEMPLE 55 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-méthyl-*N*-cyclohexylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-méthyl-*N*-cyclohexyl-4-hydroxybenzamide.

- 31 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	65,80	8,07	5,90
Trouvé :	65,06	7,64	6,07

5 **EXEMPLE 56 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-N,N-dicyclohexylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la N,N-dicyclohexyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	76,95	9,80	6,19
Trouvé :	76,23	9,86	6,11

EXEMPLE 57 : Oxalate du 2-[3-(4-pipéridinocarbonylphénoxy)propyl]-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-pipéridinocarbonylphénol.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	61,09	7,18	5,70
20 Trouvé :	61,05	7,33	5,60

EXEMPLE 58 : Dioxalate de la 1-{4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]benzoyl}-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(3,4-dihydro-1(2H)-quinolylcarbonyl)phénol.

- 32 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,33	6,40	5,72
Trouvé :	63,47	6,61	5,16

5 **EXEMPLE 59 : Dioxalate du 2-[3-(4-[pipéridinopipéridinocarbonyl]-phénoxy)propyl]octahydrocyclopenta[c]pyrrole**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-pipéridinopipéridinocarbonylphénol.

Microanalyses élémentaires :

10	C %	H %	N %
Calculé :	57,82	6,98	6,32
Trouvé :	57,51	7,17	6,27

EXEMPLE 60 : Dioxalate du 2-(3-{4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)carbonyl]-phénoxy}propyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)carbonyl]phénol.

Microanalyses élémentaires :

20	C %	H %	N %
Calculé :	54,45	6,26	7,06
Trouvé :	54,82	6,51	7,00

EXEMPLE 61 : Dioxalate du 2-(3-{4-[(4-benzyl-1-pipérazinyl)carbonyl]-phénoxy}propyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-[(4-benzyl-1-pipérazinyl)carbonyl]phénol.

- 33 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	56,90	6,04	5,85
Trouvé :	58,55	6,39	6,43

5 **EXEMPLE 62 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(1-benzyl-pipéridino)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(1-benzylpipéridino)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	75,45	8,52	9,10
Trouvé :	75,36	8,52	9,07

EXEMPLE 63 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(cyclopropylméthyl)benzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(cyclopropylméthyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

20

	C %	H %	N %
Calculé :	73,65	8,83	8,18
Trouvé :	72,99	8,92	8,80

EXEMPLE 64 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-benzylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-benzyl-4-hydroxybenzamide.

- 34 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	76,16	7,99	7,40
Trouvé :	76,20	8,06	7,41

5 **EXEMPLE 65 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-benzyl-*N*-méthylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-benzyl-*N*-méthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	67,20	7,10	5,80
Trouvé :	66,85	7,17	5,82

10 **EXEMPLE 66 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-benzyl-*N*-(4-méthoxyphényl)benzamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-benzyl-*N*-(4-méthoxyphényl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	68,97	6,66	4,87
20 Trouvé :	68,18	6,50	4,86

EXEMPLE 67 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(4-méthylbenzyl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(4-méthylbenzyl)-4-hydroxybenzamide.

- 35 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	76,50	8,22	7,14
Trouvé :	76,28	8,19	7,06

5 **EXEMPLE 68 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(3-méthylbenzyl)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(3-méthylbenzyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10		C %	H %	N %
	Calculé :	76,50	8,22	7,14
	Trouvé :	76,01	8,31	6,96

EXEMPLE 69 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(2-méthylbenzyl)benzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(2-méthylbenzyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	76,50	8,22	7,14
20	Trouvé :	76,38	8,32	7,05

EXEMPLE 70 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(4-trifluorométhylbenzyl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(4-trifluorométhylbenzyl)-4-hydroxybenzamide.

- 36 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	67,25	6,55	6,27
Trouvé :	67,24	6,47	6,23

5 **EXEMPLE 71 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-
N-(3-trifluorométhylbenzyl)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(3-trifluorométhylbenzyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10		C %	H %	N %
	Calculé :	60,44	5,82	5,22
	Trouvé :	59,40	5,77	5,07

**EXEMPLE 72 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(4-
pyridylméthyl)benzamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(4-pyridylméthyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	72,79	7,70	11,07
20	Trouvé :	72,11	7,56	10,81

**EXEMPLE 73 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-
furfurylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-furfuryl-4-hydroxybenzamide.

- 37 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	71,71	7,66	7,60
Trouvé :	70,68	7,77	7,56

5 **EXEMPLE 74 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-[2-(2-thiényl)éthyl]benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-[2-(2-thiénylméthyl)éthyl]-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10	C %	H %	N %	S %
Calculé :	69,31	7,59	7,03	8,05
Trouvé :	69,28	7,63	6,89	8,01

EXEMPLE 75 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(3,4-diméthoxyphénéthyl)benzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(3,4-diméthoxyphénéthyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

20	C %	H %	N %
Calculé :	71,65	8,02	6,19
Trouvé :	71,80	8,09	6,16

EXEMPLE 76 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(2-pipéridinoéthyl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(2-pipéridinoéthyl)-4-hydroxybenzamide.

- 38 -

RMN¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 1,20-1,75 (m,12H) ; 1,90 (quint,2H) ; 2,15 (m,2H) ;
2,30-2,50 (m,8H) ; 2,60 (m,4H) ; 3,55 (quad,2H) ;
4,05 (t,2H) ; 7,00 (d,2H) ; 7,80 (d,2H) ; 8,20 (t,1H).

EXEMPLE 77 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-N-(2-morpholinoéthyl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-(2-morpholinoéthyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
10	Calculé :	68,80	8,79	10,46
	Trouvé :	68,62	8,84	10,34

EXEMPLE 78 : Dioxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	56,24	6,29	9,72
	Trouvé :	55,99	6,44	9,60

EXEMPLE 79 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)propoxy]-N-(2-phénoxyéthyl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-(2-phénoxyéthyl)-4-hydroxybenzamide.

- 39 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	73,50	7,89	6,86
Trouvé :	72,76	7,82	6,85

5 **EXEMPLE 80 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-
N-(2-méthoxyéthyl)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-(2-méthoxyéthyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	60,54	7,39	6,42
Trouvé :	61,07	7,54	6,49

10 **EXEMPLE 81 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-
N-[2-méthoxy-1-(méthoxyméthyl)éthyl]benzamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-[2-méthoxy-1-(méthoxyméthyl)éthyl]-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	59,99	7,55	5,83
Trouvé :	59,54	7,44	5,60

20 **EXEMPLE 82 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-N-(*tert*-
butoxy)benzamide**

25 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-(*tert*-butoxy)-4-hydroxybenzamide.

- 40 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	69,97	8,95	7,77
Trouvé :	70,05	9,00	7,69

5 **EXEMPLE 83 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(2-éthylbutyl)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(2-éthylbutyl)-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10		C %	H %	N %
	Calculé :	64,91	8,28	6,06
	Trouvé :	64,93	8,38	6,00

EXEMPLE 84 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-isopropylbenzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-isopropyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	72,69	9,15	8,48
20	Trouvé :	73,10	9,36	8,54

EXEMPLE 85 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(*tert*-butyl)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(*tert*-butyl)-4-hydroxybenzamide.

- 41 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,57	7,89	6,45
Trouvé :	63,82	8,12	6,32

5 **EXEMPLE 86 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-propylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-propyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	62,84	7,67	6,66
Trouvé :	63,24	8,09	6,58

EXEMPLE 87 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N,N*-diméthylbenzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N,N*-diméthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

20

	C %	H %	N %
Calculé :	58,53	6,92	6,20
Trouvé :	58,51	6,99	6,09

EXEMPLE 88 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N,N*-dipropylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N,N*-dipropyl-4-hydroxybenzamide.

- 42 -

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	64,91	8,28	6,06
Trouvé :	64,73	8,39	5,94

5 **EXEMPLE 89 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-
N-éthyl-N-méthylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-éthyl-N-méthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	59,34	7,15	6,02
Trouvé :	59,26	7,16	5,91

10 **EXEMPLE 90 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-
N-propyl-N-méthylbenzamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-propyl-N-méthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,57	7,89	6,45
Trouvé :	63,62	8,11	6,38

20 **EXEMPLE 91 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-
N-isopropyl-N-méthylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le N-isopropyl-N-méthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,57	7,89	6,45
Trouvé :	63,95	8,30	6,37

5 **EXEMPLE 92 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-(*tert*-butyl)-*N*-méthylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-(*tert*-butyl)-*N*-méthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

10

	C %	H %	N %
Calculé :	64,26	8,09	6,25
Trouvé :	63,81	8,10	6,20

EXEMPLE 93 : 4-[3-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-méthylbenzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le *N*-méthyl-4-hydroxybenzamide.

Microanalyses élémentaires :

20

	C %	H %	N %
Calculé :	71,49	8,67	9,26
Trouvé :	71,35	8,85	9,18

EXEMPLE 94 : Oxalate du 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-3-bromobenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-hydroxy-3-bromobenzamide.

25 ESI⁺ : [M+H]⁺ 367,1031 (théorie : 367,1021)

**EXEMPLE 95 : Dioxalate du 2-{3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénoxy]propyl}-
octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénol.

5 Microanalyses élémentaires :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %
<i>Calculé :</i>	55,68	5,88	8,40
<i>Trouvé :</i>	55,81	5,57	8,51

10 **EXEMPLE 96 : Oxalate du 2-{3-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phénoxy]propyl}-
octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phénol.

Microanalyses élémentaires :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %
15 <i>Calculé :</i>	59,69	6,51	13,92
<i>Trouvé :</i>	58,83	6,39	13,35

**EXEMPLE 97 : Oxalate de la *N*-[4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-
ylpropoxy)phényl]-*N*-(2-pyrimidyl)amine**

20 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(2-pyrimidylamino)phénol.

Microanalyses élémentaires :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %
<i>Calculé :</i>	59,92	6,37	12,42
<i>Trouvé :</i>	59,43	6,47	11,67

25 **EXEMPLE 98 : Dioxalate de la *N*-[4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-
ylpropoxy)phényl]-2-quinolylamine**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(2-quinolylamino)phénol.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
5	Calculé :	61,37	5,86	7,40
	Trouvé :	61,49	6,02	7,32

EXEMPLE 99 : N-[4-(3-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)phényl]-1-isoquinolylamine

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1-isoquinolylamino)phénol.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	77,49	7,54	10,84
	Trouvé :	76,81	7,68	10,68

EXEMPLE 100 : N-[4-(3-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)phényl]-9H-purin-6-ylamine

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(9H-purin-6-ylamino)phénol.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
20	Calculé :	66,64	6,92	22,20
	Trouvé :	66,84	7,03	21,81

EXEMPLE 101 : Oxalate du 4-(3-octahydro-2(1H)-isoquinolinypropoxy)benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 2 l'octahydrocyclopenta[c]pyrrole par la décahydroisoquinoline. La décahydroisoquinoline a

été synthétisée selon la méthode de Wiktop. B (*J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2617).

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	64,93	7,27	7,21
5 Trouvé :	63,93	7,03	7,01

EXEMPLE 102 : Oxalate du 4-(3-octahydro-2*H*-isoindol-2-ylpropoxy)benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 2 l'octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole par l'octahydroisoindole. L'octahydroisoindole a été synthétisée selon la méthode de Matsuki et al. (*Chem. Pharm. Bull.*, 1994, 42(1), 9-18).

10 Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	64,15	7,00	7,48
Trouvé :	63,86	6,89	7,55

EXEMPLE 103 : Oxalate du 4-(4-octahydro-2(1*H*)-isoquinolinyloxy)benzonitrile

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 3 en remplaçant au stade 2 l'octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole par la décahydroisoquinoline.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	63,98	7,29	6,66
20 Trouvé :	64,54	7,25	6,73

EXEMPLE 104 : 4-(3-Octahydro-2*H*-isoindol-2-ylpropoxy)benzamide

Stade 1 : 4-(3-octahydro-2*H*-isoindol-2-ylpropoxy)benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 2 l'octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole par l'octahydroisoindole.

25 Stade 2 : 4-(3-octahydro-2*H*-isoindol-2-ylpropoxy)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en remplaçant le composé de l'Exemple 18 par le composé du stade précédent.

ESI⁺ : $[M+H]^+$ 303,2072 (théorie : 303,2073)

EXEMPLE 105 : *N*-Méthyl-4-(3-octahydro-2*H*-isoindol-2-ylpropoxy)benzamide

- 5 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile par le *N*-méthyl-4-hydroxybenzamide, et au stade 2 l'octahydro-cyclopenta[*c*]pyrrole par l'octahydroisoindole.

ESI⁺ : $[M+H]^+$ 317,2240 (théorie : 317,2229)

EXEMPLE 106 : *N,N*-Diméthyl-4-(3-octahydro-2*H*-isoindol-2-ylpropoxy)benzamide

- 10 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile par le *N,N*-diméthyl-4-hydroxybenzamide, et au stade 2 l'octahydro-cyclopenta[*c*]pyrrole par l'octahydroisoindole.

Microanalyses élémentaires :

		<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %
15	Calculé :	72,69	9,15	8,48
	Trouvé :	72,25	9,21	8,37

ETUDES PHARMACOLOGIQUES
DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N^t-Méthylhistamine chez la souris NMRI

Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et al. (*Biochem. Pharm.*, 1992, 44, 1261-1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H3. Cette activité est révélée par la mesure, après traitement par voie orale des composés sous étude, des taux centraux de N^t-Méthylhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation des concentrations cérébrales de N^t-Méthylhistamine signe une augmentation du turn-over de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H3.

Des souris NMRI (18-20g) sont traitées par voie orale par les composés de la présente invention ou par leur véhicule (20 ml/kg). Deux heures après le traitement pharmacologique, les animaux sont sacrifiés, les cerveaux sont prélevés, congelés dans l'azote liquide, pesés et homogénéisés dans HClO₄ 0,1N à 4°C. Les homogénats sont centrifugés (15000g, 17 min, 4°C). Les surnageants sont récupérés et aliquotés. Les aliquotes sont congelés dans l'azote liquide et stockés à -80°C jusqu'à leur analyse.

La détermination des taux cérébraux de N^t-Méthylhistamine est réalisée par électrophorèse capillaire couplée à la détection par fluorescence induite par laser (*J. Chromatogr. A.*, 1996, 755, 99-115). Les taux tissulaires de N^t-Méthylhistamine sont exprimés en ng/g de cerveau frais. La comparaison des taux cérébraux de N^t-Méthylhistamine entre les animaux traités par le véhicule (témoins) et les animaux traités (n=5/groupe) par les composés de la présente invention est effectuée par une analyse de variance à un facteur suivie si nécessaire par une analyse complémentaire (test de Dunnett).

Les résultats montrent que les composés de la présente invention sont capables, pour des doses comprises entre 3 et 10 mg/kg PO, d'augmenter de plus de 50 % les concentrations cérébrales endogènes de N^t-Méthylhistamine. A titre indicatif, les composés des exemples 4, 22 et 93 pour des doses de 3 mg/kg PO, augmentent de 52 %, 33 % et 90 %

- 49 -

respectivement les concentrations cérébrales endogènes de Nt-Méthylhistamine et, le composé des exemples 1 et 22, pour une dose de 10 mg/kg PO, augmentent de 92% et 85 % respectivement les concentrations cérébrales endogènes de Nt-Méthylhistamine. Ces résultats montrent que les composés de la présente invention sont de puissants activateurs des systèmes histaminergiques centraux, actifs par voie orale et d'une durée d'action au moins égale à plusieurs heures.

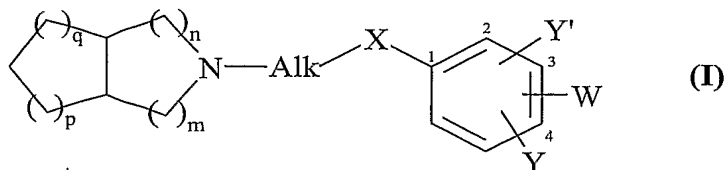
EXEMPLE B : Compositions pharmaceutiques

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg :

	Composé de l'exemple 22.....	100 g
10	Hydroxypropylcellulose	20 g
	Polyvinylpyrrolidone	20 g
	Amidon de blé	150 g
	Lactose.....	900 g
	Stéarate de magnésium	30 g

REVENDICATIONS

I- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • **m** et **n**, identiques ou différents, représentent un entier compris inclusivement entre 0 et 2 avec la somme des deux entiers comprise inclusivement entre 2 et 3,
- **p** et **q**, identiques ou différents, représentent un entier compris inclusivement entre 0 et 2,
- **Alk** représente une chaîne alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- 10 • **Y** et **Y'**, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, mercapto, hydroxy, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyl (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxy-carbonyl, carboxy, sulfo ou cyano,
- 15 • **X** représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(R)-$, avec **R** représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- **W** représente un groupement choisi parmi cyano (lorsque **X** représente un atome d'oxygène ou un groupement $-N(R)-$), $-N(R_1)-Z_1-R_2$ et $-Z_2-NR_1R_2$,
- 20 avec :
 - **Z₁** représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$,

- 51 -

*-C(NR₄)-N(R₃)-, *-C(O)-O-, *-C(S)-O-, -S(O)_r-, avec r = 1 ou 2, et * correspondant au point d'attachement à N(R₁),

- Z₂ représentant -C(O)-, -C(S)-, -C(NR₄)-, -S(O)_r-, liaison,
- R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un
5 groupement alkyle éventuellement substitué, alkényle éventuellement substitué, alkynyle éventuellement substitué, alkoxy, cycloalkyle éventuellement substitué, un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
- ou alors R₁ et R₂ ou R₂ et R₃ forment ensemble avec le ou les atomes qui les portent,
10 un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkényle désigne un groupement linéaire ou ramifié contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynyle désigne un groupement linéaire ou ramifié contenant de 3 à 6 atomes de
20 carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme aryloxy éventuellement substitué désigne un groupement aryle-oxy dont le groupement aryle est éventuellement substitué,
- le terme acyle désigne un groupement R_aC(O)- où R_a représente un atome d'hydrogène
25 ou un groupement alkyle,
- le terme perhalogénoalkyle désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6
30 atomes de carbone,

- 52 -

- le terme alkénylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkynylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 triples liaisons,
- 5 - le terme aryle désigne un groupement phényle, naphthyle, indanyle, indényle, dihydronaphtyle ou tétrahydronaphtyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant de 5 à 11 chaînons et de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,
- 10 - le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 11 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé par 1 ou 2 insaturations, contenant de 4 à 11 chaînons et possédant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- 15 - l'expression "éventuellement substitué" affectée aux termes cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, signifie soit i) que ces groupements peuvent être substitués par 1 à 3 substituants, identiques ou différents, choisis parmi alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, halogène, hydroxy, mercapto, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements
- 20 alkyle), acyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyle, carboxy, sulfo et cyano, soit ii) que ces groupements peuvent être substitués par un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou benzyle ; étant entendu que les groupements aryle ou hétéroaryle
- 25 peuvent être en plus substitués par un ou deux groupements oxo sur la partie non aromatique des groupes ayant une partie aromatique et une partie non aromatique, et les groupements cycloalkyle ou hétérocycloalkyle peuvent être substitués également par un ou deux groupements oxo,
- l'expression « éventuellement substitué » affectée au terme alkyle, alkényle, ou alkynyle,
- 30 signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkoxy, halogène, hydroxy, mercapto, nitro, amino, acyle, aminocarbonyle, acylamino,

alkoxycarbonyle, carboxy, sulfo, cyano, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, et aryloxy éventuellement substitué.

- 5 2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels q est égal à 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.
- 3- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels n est égal à 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.
- 10 4- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels m est égal à 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.
- 5- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels m est égal à 2, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou
15 plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.
- 6- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels p est égal à 1 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.
- 7- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels p
20 est égal à 2, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.
- 8- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 pour lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi
25 que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

9- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 pour lesquels X représente un groupement $-N(R)-$, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

5 10- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 9 pour lesquels Y et Y' représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

10 11- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 9 pour lesquels Y représente un atome d'hydrogène et Y' représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, mercapto, hydroxy, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un
15 groupement alkyle), alkoxycarbonyle, carboxy, sulfo ou cyano, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

20 12- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 11 pour lesquels Alk représente une chaîne alkylène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

25 13- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 12 pour lesquels W est situé sur le groupement phényle en position 4, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

14- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13 pour lesquels

W représente un groupement cyano, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

5 15- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13 pour lesquels W représente un groupement $-N(R_1)-Z_1-R_2$, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

10 16- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13 pour lesquels W représente un groupement $-Z_2-NR_1R_2$, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

15 17- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, ou 16 pour lesquels Z_2 représente un groupement choisi parmi $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$ et $-S(O)_r-$ leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

18- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, ou 16 pour lesquels Z_2 représente une liaison, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

20 19- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, ou 15 pour lesquels Z_1 représente un groupement choisi parmi $-C(O)-$, $-C(S)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$ et $-S(O)_2-$, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

25 20- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, ou 15 à 19 pour lesquels R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène

- 56 -

ou un groupement choisi parmi cycloalkyle ; alkoxy ; phényle éventuellement substitué ; naphthyle ; un groupement hétéroaryle ; et un groupement alkyle éventuellement substitué

- soit par un groupement phényle éventuellement substitué,

- soit par un groupement cycloalkyle,

5 - soit par un groupement hétérocycloalkyle,

- soit par un groupement hétéroaryle,

- soit par un ou deux groupements alkoxy, ou

- soit par un groupement phényloxy ;

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs
10 acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

21- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 15 à 17, ou 19 pour lesquels W représente un groupement choisi parmi $-N(R_1)-C(O)-NR_2R_3$; $-N(R_1)-C(S)-NR_2R_3$; $-C(O)-NR_1R_2$ et $-C(S)-NR_1R_2$; où R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble avec le ou les atomes d'azote qui les portent un groupement hétérocycloalkyle ou
15 un groupement pipéridinopipéridinyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

22- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, ou 16 à 18 pour lesquels W représente un groupement $-Z_2-NR_1R_2$ avec Z_2 représentant une liaison ;
20 R_1 , R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement hétéroaryle ou alors R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, et R_2 un groupement aryle ou hétéroaryle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

23- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 16, 17 ou 21 pour lesquels W représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement choisi parmi pipérazinyle éventuellement substitué par un groupement alkyle ou benzyle ; pipéridinyle éventuellement substitué par un groupement alkyle ou benzyle ; morpholinyle ; azépanyle ; thiomorpholinyle ; octahydrocyclopentapyrrolyle ; dihydroquinolinyle ; et tétrahydro-quinolinyle, leurs
25

- 57 -

énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

24- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 16, 17 ou 20 pour lesquels W représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

25- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 15, 19 ou 20 pour lesquels W représente un groupement $-N(R_1)-C(O)-R_2$ où R_1 , R_2 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables.

26- Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 14 qui est le 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzonitrile, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

27- Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 16, 17, 20 ou 24 qui est le 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]-pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à acide pharmaceutiquement acceptable.

28- Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 16, 17, 20 ou 24 qui est le 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N*-méthyl-benzamide, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

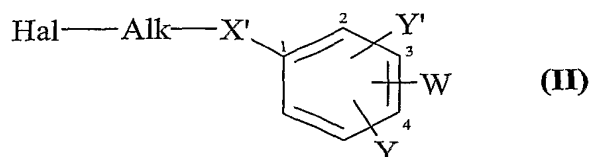
29- Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 16, 17, 20 ou 24 qui est le 4-[3-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]-*N,N*-diméthyl-benzamide, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide

- 58 -

pharmaceutiquement acceptable.

30- Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 13, 15, 19, 20 ou 25 qui est le *N*-[4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)phényl]acétamide, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

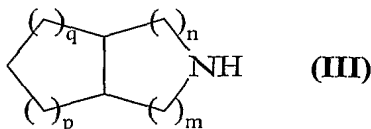
31- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle :

Alk est tel que défini dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène, X' représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(p)-$, où (p) représente un atome d'hydrogène, un groupement de protection classique de l'atome d'azote ou un groupement alkyle, W, Y et Y' sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) qui après déprotection éventuelle, se condense en milieu basique avec un bicyclic de formule (III) :



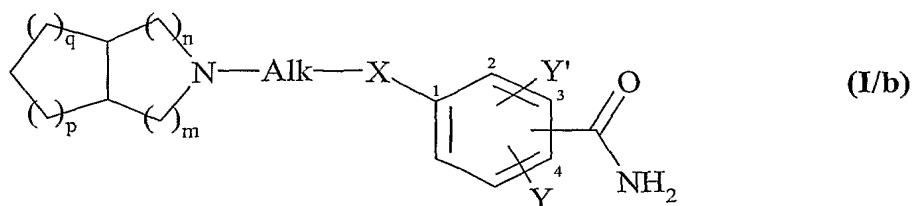
dans laquelle :

n, m, p et q sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

▪ composé de formule (I) qui, lorsque W représente un groupement cyano, réagit éventuellement avec la soude ou la potasse,

pour conduire au composé de formule (I/b) :

- 59 -



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel Alk, n, m, p, q, X, Y et Y' sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I),

- 5 - qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un ou plusieurs acides ou à une ou plusieurs bases pharmaceutiquement acceptables,
- 10 étant entendu :
- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyle, thiocarbonyle, amino, alkylamino du réactif de départ (II) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- 15 - que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

32- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 30, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 20 **33-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 32 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité
- 25 et de la douleur.

- 60 -

34- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 32 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, et les démences frontales et sous-corticales d'origines vasculaires ou autres.

35- Utilisation de composition pharmaceutique selon la revendication 32 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur.

36- Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 32 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, et les démences frontales et sous-corticales d'origines vasculaires ou autres

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/403 C07D209/52 C07D403/12 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/06223 A (ABBOTT LAB) 24 January 2002 (2002-01-24) claims 1,52	1-36
A	US 5 703 091 A (MUNSCHAUER RAINER ET AL) 30 December 1997 (1997-12-30) claim 1 column 3, lines 3-15	1-36
A	FAGHIIH ET AL.: "Aminoalkoxybiphenylnitriles as Histamine-3 Receptor Ligands" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, 2002, pages 3077-3079, XP002335013 page 3078; table 2; compound 34	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2005

Date of mailing of the international search report

26/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000382

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0206223	A	24-01-2002	AU 7338401 A	30-01-2002
			BR 0108088 A	06-04-2004
			CA 2415396 A1	24-01-2002
			EP 1301480 A1	16-04-2003
			JP 2004509076 T	25-03-2004
			MX PA02012851 A	05-09-2003
			WO 0206223 A1	24-01-2002
US 5703091	A	30-12-1997	DE 4341403 A1	08-06-1995
			AT 194620 T	15-07-2000
			AU 680583 B2	31-07-1997
			AU 1240395 A	19-06-1995
			BR 9408246 A	27-05-1997
			CA 2177602 A1	08-06-1995
			DE 69425273 D1	17-08-2000
			DE 69425273 T2	18-01-2001
			WO 9515327 A1	08-06-1995
			EP 0731802 A1	18-09-1996
			ES 2148476 T3	16-10-2000
			FI 962324 A	03-06-1996
			IL 111861 A	17-08-1999
			JP 9506346 T	24-06-1997
			NO 962286 A	03-06-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000382

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/403 C07D209/52 C07D403/12 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02/06223 A (ABBOTT LAB) 24 janvier 2002 (2002-01-24) revendications 1,52 -----	1-36
A	US 5 703 091 A (MUNSCHAUER RAINER ET AL) 30 décembre 1997 (1997-12-30) revendication 1 colonne 3, ligne 3-15 -----	1-36
A	FAGHIH ET AL.: "Aminoalkoxybiphenylnitriles as Histamine-3 Receptor Ligands" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, 2002, pages 3077-3079, XP002335013 page 3078; tableau 2; composé 34 -----	1-36

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 juillet 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/07/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bérillon, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. de Internationale No
PCT/FR2005/000382

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0206223 A	24-01-2002	AU 7338401 A BR 0108088 A CA 2415396 A1 EP 1301480 A1 JP 2004509076 T MX PA02012851 A WO 0206223 A1	30-01-2002 06-04-2004 24-01-2002 16-04-2003 25-03-2004 05-09-2003 24-01-2002
US 5703091 A	30-12-1997	DE 4341403 A1 AT 194620 T AU 680583 B2 AU 1240395 A BR 9408246 A CA 2177602 A1 DE 69425273 D1 DE 69425273 T2 WO 9515327 A1 EP 0731802 A1 ES 2148476 T3 FI 962324 A IL 111861 A JP 9506346 T NO 962286 A	08-06-1995 15-07-2000 31-07-1997 19-06-1995 27-05-1997 08-06-1995 17-08-2000 18-01-2001 08-06-1995 18-09-1996 16-10-2000 03-06-1996 17-08-1999 24-06-1997 03-06-1996